

# 学位論文の要約

Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission  
tomography/computed tomography in predicting  
pathological response to preoperative super-selective  
intra-arterial chemoradiotherapy for advanced squamous  
cell carcinoma of the mandible

(FDG-PET/CT を用いた下顎歯肉癌に対する動注化学放射線療法  
の治療効果判定に関する検討)

**Maiko Shibasaki**

柴崎 麻衣子

Department of Oral and Maxillofacial Surgery Yokohama City  
University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻 顎顔面口腔機能制御学

(Doctoral Supervisor : Iwai Tohnai, Professor)

(指導教員 : 藤内 祝 教授)

## 学位論文の要約

Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting pathological response to preoperative super-selective intra-arterial chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the mandible

(FDG-PET/CT を用いた下顎歯肉癌に対する動注化学放射線療法の治療効果判定に関する検討)

<https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.02.001>

### 【序論】

口腔癌治療における標準治療は手術であるが、進行癌の場合には安全域を考慮した広範な切除を伴う手術となることも多く、術後の形態変化や機能障害による患者の QOL 低下をきたすことが多い。そのため、手術を回避し臓器や機能の温存を可能とする化学放射線療法が発展してきた。その中でもわれわれの行っている進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法 (Mitsudo et al., 2014) では良好な局所制御率と生存率が得られているが、進行下顎歯肉癌に対しては化学放射線療法への抵抗性や腫瘍進展に伴う病的骨折のリスクを考慮し、極力手術を選択してきた経緯がある。進行下顎歯肉癌症例に対する化学放射線療法の報告は少ないが、動注化学療法を使用した化学放射線療法を施行した場合でも良好な成績を得られる可能性が考えられる (Nakasato et al., 2012)。

近年、癌治療においてグルコース類似物質である Deoxyglucose を  $^{18}\text{F}$  で標識した  $^{18}\text{F}$ -FDG (2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxy-glucose) を用いた PET (positron emission tomography) 検査が多用されている。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT は化学放射線療法における治療効果の評価方法としても有用とされており (Shimomura et al, 2014), 口腔癌治療においても SUV (Standardized uptake value) を用いた治療効果を予測できる。本研究の目的は、進行下顎歯肉癌に対する術前逆行性超選択的動注化学放射線療法の治療効果を  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

で予測可能か検討することである.

## 【対象と方法】

2006 年 4 月から 2016 年 10 月の間に横浜市立大学附属病院口腔外科にて, 術前治療として逆行性超選択的動注化学放射線療法 (40Gy) を施行し, 化学放射線治療前および治療終了 4 週間後に  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT を撮影し得た下顎歯肉扁平上皮癌 T4 症例 15 例 (T4a : 13 例、T4b : 2 例) を対象とした. PET 画像における原発巣の FDG の集積を SUV を用いて測定し, その最大値を SUVmax とした. 動注化学放射線療法前後の原発巣における SUVmax をそれぞれ pre-SUVmax, post-SUVmax と定義し, 治療前後における SUVmax の減少率 (SUV 減少率 =  $[\{\text{pre-SUVmax} - \text{post-SUVmax}\} / \text{pre-SUVmax}] \times 100\%$ ) を算出した. 動注化学放射線療法終了 4 週間後に行った手術で摘出した標本をもとに, 治療効果の評価を含む病理組織学的検索を行い, すべての癌細胞が消失したものを病理組織学的 complete response (pCR) と定義し, pCR と Non-pCR に分類した. pCR 群と Non-pCR 群において pre-SUV, post-SUV, SUV 減少率の値に差があるかどうか検討した. FDG-PET/CT の分析によって得られた治療効果予測の正確性を判定するため, Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線) を用いてカットオフ値を設定し, AUC (area under the curve), 感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率を算出した.

## 【結果】

Pre-SUVmax は 4.7 から 30.6 で中央値は 10.5 であった. Post-SUVmax は 2.9 から 9.7 で中央値は 3.8 であった. SUVmax 減少率の平均値は 59.8% (標準偏差 15.3%) であった. 手術標本の病理組織学的検索で pCR は 6 例 (40%), non-pCR は 9 例 (60%) であった. pCR 群と non-pCR 群に分け, pre-SUVmax, post-SUVmax, SUVmax 減少率の比較をそれぞれ行った. その結果, 両群における pre-SUVmax および post-SUVmax に差を認めな

かった. SUVmax 減少率の比較では pCR 群の平均値は 73.0% (標準偏差 11.1%), non-pCR 群の平均値は 51.1% (標準偏差 10.8%) であり, 両者に有意差 ( $p=0.002$ ) を認めた (図 1).

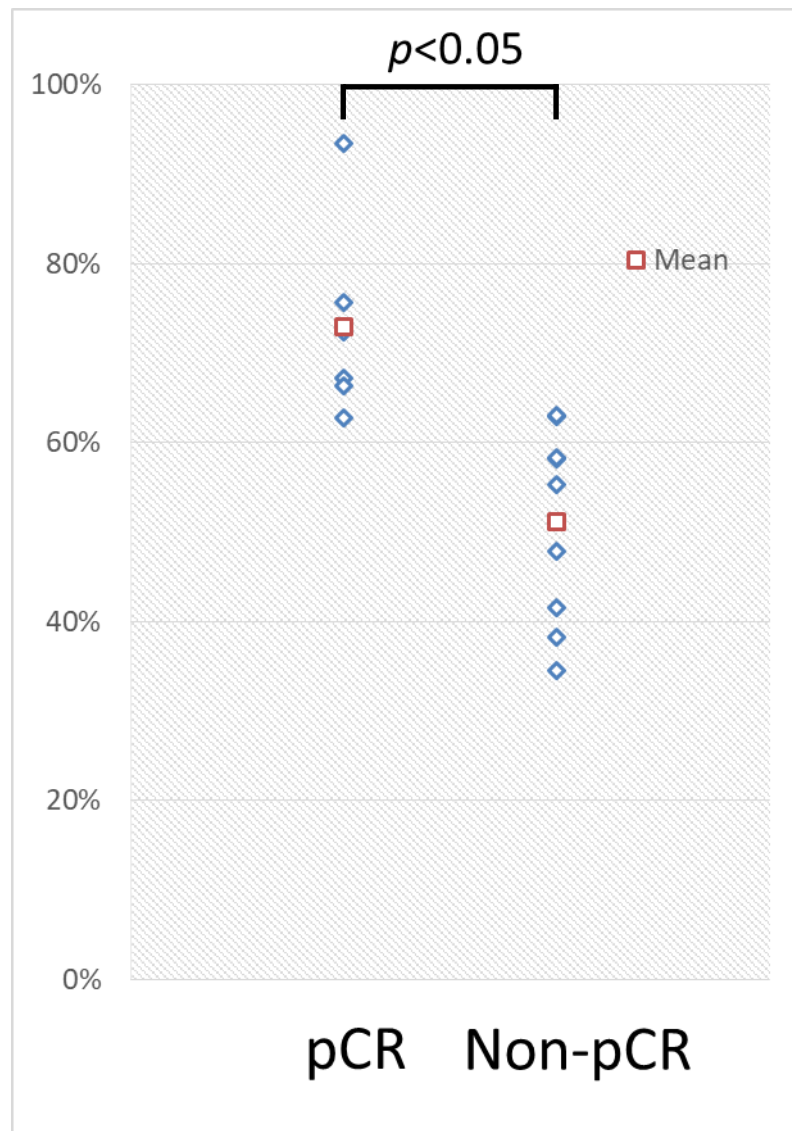


図 1 : 病理結果による SUV 減少率の比較

有意差を認めた SUVmax 減少率を用いて病理組織学治療効果予測が可能かどうか (pCR かどうか) について、ROC 分析を行った結果、至適カットオフ値は 64.7% (AUC : 0.963,  $p=0.003$ ) となり、その感度は 0.83, 特異度は 1, 陽性的中率は 1, 陰性的中率は 0.9 であった。

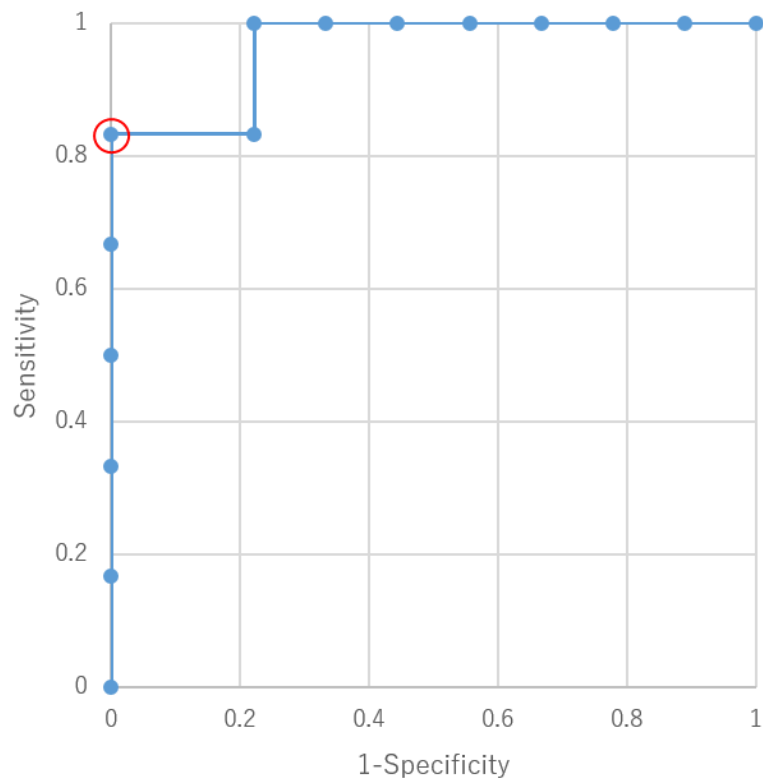


図 2 : SUV 減少率を用いた ROC 分析

### 【考察】

進行下顎歯肉癌に対する術前超選択的動注化学放射線療法による術前治療効果判定には、SUVmax ではなく、変化率である SUVmax 減少率が有用であることが示され、カットオフ値 64.7%を用いることで病理組織学的な治療効果を判定することが可能と考えられた。また、従来化学放射線療法に抵抗性と考えられていた進行下顎歯肉癌に対して pCR が 40% の症例に得られており、照射線量を 60Gy までとする根治治療としての超選択的動注化学放射線療法ではさらなる CR 率の向上が期待できると考えられ、FDG-PET/CT は臓器温存

が可能かどうかについて判断する治療効果判定手段として有用となる可能性が示唆された.

## 【結論】

進行下顎歯肉癌に対し超選択的動注化学放射線療法を術前治療として行い、治療前後の FDG-PET/CT 検査で得られた SUV<sub>max</sub> 減少率を用いることで、病理組織学的な治療効果をあらかじめ判定し、その後の手術において拡大切除の回避や縮小手術を行うことができる可能性を示すことができた.

## 引用文献

Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, Iwai T, Nakashima H, Oguri S, Kioi M, Hirota M, Koike I, Hata M, Tohnai I. (2014), Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: Analysis of therapeutic result in 112 cases. *Radiother Oncol*, 111, 306–310.

Nakasato T, Izumisawa M, Akahane A, Kikuchi K, Ehara S, Shoji S, Kogi S, Mizuki H, Sugiyama Y. (2012), Combined intra-arterial infusion and systemic chemoradiotherapy for stage IV squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva. *Jpn J Radiol*, 30, 752-761.

Shimomura H, Sasahira T, Yamanaka Y, Kurihara M, Imai Y, Tamaki S, Yamakawa N, Shirone N, Hasegawa M, Kuniyasu H, Kirita T. (2015), [18F]fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathological response after preoperative chemoradiotherapy in advanced oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 20, 308-316.

## 論文目録

### I 主論文（本人と筆頭とする原著論文）

Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting pathological response to preoperative super-selective intra-arterial chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the mandible.

**Shibasaki, M.**, Iwai, T., Oguri, S., Koizumi, T., Hirota, M., Mitsudo, K., Ozawa, Y., Tohnai, I.: *Journal of Bone Oncology*, Vol.11, Page33-37, 2018.

### II 副論文（原著論文の内容と関係のある論文）

なし.

### III 参考論文（原著論文の内容以外の論文）

1. **Shibasaki, M.**, Iwai, T., Chikumaru, H., Hirota, M., Mitsudo, K., Hibiya, T., Ohashi, K., Tohnai, I.: Actinomyces-associated calcifications around an impacted third molar of the mandible.: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Patholgy*, Vol.29, Page245-248, 2017.
2. Iwai, T., **Shibasaki, M.**, Nakashima, H., Oguri, S., Hitora, M., Mitsudo, K., Tohnai, I.: Communication between the transverse cervical nerve and the marginal mandibular branch of the facial nerve: A rare anatomical variant. *Plastic Surgery Case Studies*, Vol.1, Page9-10, 2015.
3. **Shibasaki, M.**, Iwai, T., Maegawa, J., Inayama, Y., Yokosuka, T., Yokota, S., Ohta, S., Matsui, Y., Mitsudo, K., Tohnai, I.: Mandibular Ewing sarcoma with chromosomal translocation t(21;22)(q22;q12). *Journal of Craniofacial Surgery*, Vol.24, Page1469-1472, 2013.
4. **Shibasaki, M.**, Iwai, T., Chikumaru, H., Mitsudo, K., Inayama, Y., Tohnai, I.: Actinomyces-associated calcifications in a dentigerous cyst of the mandible. *Journal of Craniofacial Surgery*, Vol.24, Page e311-314, 2013.



5. **Shibasaki, M.**, Iwai, T., Chikumaru, H., Inayama, Y., Tohnai, I.: Cartilaginous choristoma of the lower lip. *Journal of Craniofacial Surgery*, Vol.24, Page e192-194, 2013.
6. Iwai, T., Chikumaru, H., **Shibasaki, M.**, Tohnai, I.: Safe method of extraction to prevent a deeply-impacted maxillary third molar being displaced into the maxillary sinus. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Vol.51, Page e75-76, 2013
7. Iwai, T., Izumi, T., Inoue, T., Fuwa, N., **Shibasaki, M.**, Oguri, S., Mitsudo, K., Tohnai, I.: Thyrolinguofacial trunk arising from the carotid bifurcation determined by three-dimensional computed tomography angiography. *Surgical and Radiologic Anatomy*, Vol.35, Page75-78, 2013.
8. Iwai, T., Baba, J., **Shibasaki, M.**, Omura, S., Hirota, M., Mitsudo, K., Tohnai, I.: 18F-fluorodeoxyglucose-positive Warthin tumor in a contralateral cervical lymph node mimicking metastasis in tongue cancer staging with PET/CT. *Journal of Craniofacial Surgery*, Vol.23, Page e507-509, 2012.
9. 根岸明秀, **柴崎麻衣子**. 口内法下顎頭切除術を適用した陳旧性両側顎関節脱臼の1例. 日本口腔外科学会誌 第63巻 304~309頁 2017年
10. **柴崎麻衣子**, 小泉敏之, 岩井俊憲, 中島英行, 小栗千里, 來生 知, 廣田 誠, 光藤健司, 根岸明秀, 藤内祝. 口腔癌に対する逆行性動注化学放射線療法のカテーテル関連血流感染症に関する検討. 口腔外科学会雑誌 第63巻 178~184頁 2017年
11. 岩井俊憲, **柴崎麻衣子**, 北島大朗, 矢島康治, 中島英行, 小栗千里, 廣田 誠, 光藤健司, 藤内 祝. 口腔癌患者の上部消化管領域における同時性重複癌のスクリーニング 上部消化管内視鏡検査と 18F-FDG-PET/CT の比較. 日本口腔腫瘍学会誌 第26巻 31~36頁 2014年
12. 岩井俊憲, 前川二郎, 安村和則, 矢島康治, **柴崎麻衣子**, 馬場隼一, 大屋貴志, 大原良仁, 藤内 祝. 顎顔面骨折患者における気管チューブの臼後部固定法の経験. 日本口腔診断学会雑誌 第25巻 19~21頁 2012年
13. 岩井俊憲, 前川二郎, 安村和則, 大原良仁, **柴崎麻衣子**, 大屋貴志, 矢島康治, 松井義郎, 藤内 祝. 吸収性ミニプレートを用いて内視鏡支援下に整復固定した下顎骨関節突起基部骨折の1例. 日本口腔診断学会雑誌 第24巻 402~406頁 2011年
14. 岩井俊憲, 前川二郎, 安村和則, 大原良仁, 大屋貴志, **柴崎麻衣子**, 矢島康治, 松井義郎, 藤内 祝. 眼窩頬骨骨折治療後に残遺した顔面非対称に対しナビゲーション支援手術を施行した1例. 日本口腔診断学会雑誌 第24巻

407～412 頁 2011 年

15. 峯村 周, 岩井俊憲, 廣田 誠, 柴崎麻衣子, 馬場隼一, 青木紀昭, 松井義郎, 前川二郎, 藤内 祝. 頸部郭清術標本中に偶然発見された甲状腺乳頭癌リンパ節転移の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌 第 24 巻 368～372 頁 2011 年
16. 山下陽介, 岩井俊憲, 増田元三郎, 矢島康治, 柴崎麻衣子, 大屋貴志, 大原良仁, 青木紀昭, 藤内 祝. エコーガイド下に口内法で摘出した耳下腺導管内唾石の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌 第 24 巻 384～388 頁 2011 年
17. 小山千佳, 岩井俊憲, 渡貫 圭, 飯田昌樹, 柴崎麻衣子, 光永幸代, 廣田 誠, 青木紀昭, 藤内 祝. 両側上下顎に生じた臼後歯の 1 例. 日本口腔診断学会雑誌 第 24 巻 206～210 頁 2011 年
18. 柴崎麻衣子, 光藤健司, 岩井俊憲, 矢島康治, 大屋貴志, 大原良仁, 光永幸代, 廣田 誠, 藤内 祝. 口底癌(T4aN3M0)に対して温熱化学放射線療法が著効した 1 例. 日本口腔腫瘍学会誌 第 23 巻 9～15 頁 2011 年
19. 光永幸代, 光藤健司, 岩井俊憲, 矢島康治, 柴崎麻衣子, 大屋貴志, 大原良仁, 廣田 誠, 藤内 祝. 温熱療法を併用した逆行性超選択的動注化学放射線療法が著効した上顎歯肉癌 N3 の 1 例. 日本口腔腫瘍学会誌 第 22 巻 157～163 頁 2010 年
20. 柴崎麻衣子, 光藤健司, 岩井俊憲, 玉井直人, 大原良仁, 光永幸代, 渡貫 圭, 廣田 誠, 藤内 祝. TS-1 による化学療法と温熱放射線療法が著効した後発頸部リンパ節転移の 1 例. 日本口腔腫瘍学会誌, 第 22 巻 69～73 頁 2010 年